

# Можем ли мы найти в группе ЧБД детей с первичными иммунодефицитами?

---

ТАРАСОВА А.А., Д.М.Н., ПРОФЕССОР

КАФЕДРА ФАКУЛЬТЕТСКОЙ И ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ  
«ПИМУ»

«Трудный диагноз в практике врача-педиатра с разборами клинических случаев  
актуальных заболеваний часто болеющих детей»

9 декабря 2021 г. Нижний Новгород

# Первичные иммунодефициты

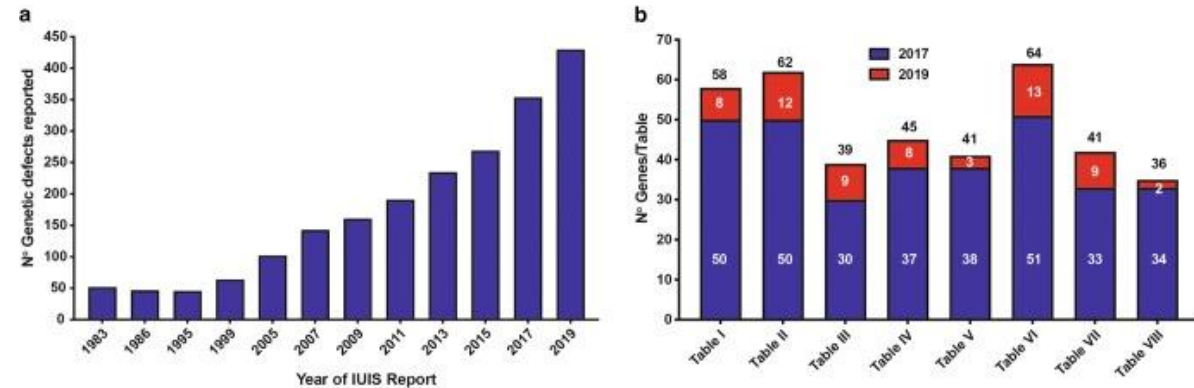
Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых генетически детерминированных гетерогенных **врожденных ошибок иммунитета**, которые приводят к предрасположенности к аутоиммунным и воспалительным заболеваниям, лимфопролиферации и инфекции.



# Классификация ПИД (2020)

Международный союз иммунологических обществ (International Union of Immunologic Societies – IUIS)

- 1) комбинированные иммунодефициты,
- 2) комбинированные иммунодефициты с синдромальными признаками,
- 3) дефицит антителообразования,
- 4) заболевания с иммунной дисрегуляцией,
- 5) врожденные дефекты фагоцитов,
- 6) дефекты врожденного иммунитета,
- 7) аутовоспалительные заболевания,
- 8) дефекты комплемента,
- 9) фенокопии врожденных нарушений,
- 10) дефекты костного мозга.



**Количество идентифицированных ПИДС – более 440 состояний (2021 год).**

**Генов ПИД – 250, количество генных дефектов – 430.**

**Это почти в 2 раза больше, чем 5 лет назад!**

# Эпидемиология первичных иммунодефицитных состояний в мире

**Традиционно считалось**

**от  
1 из 10 000 до 1 из 50 000  
новорожденных**

**На самом деле**

**не менее  
1 : 1000 – 1 : 5000  
человек**

# 12

## НАСТОРАЖИВАЮЩИХ ПРИЗНАКОВ ПЕРВИЧНОГО ИММУНОДЕФИЦИТА У ДЕТЕЙ



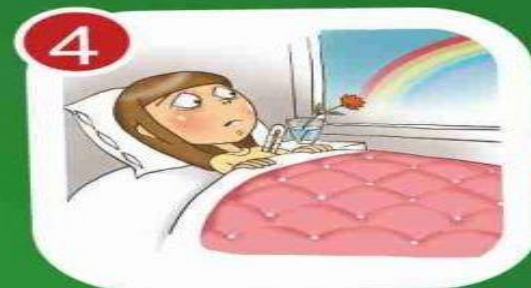
**1**  
ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ  
О НАСЛЕДСТВЕННОМ  
АНАМНЕЗЕ ПО ПИД



**2**  
ВОСЕМЬ ИЛИ БОЛЕЕ  
ГНОЙНЫХ ОТИТОВ ЗА ГОД



**3**  
ДВА ИЛИ БОЛЕЕ ТЯЖЕЛЫХ  
СИНУСИТА В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



**4**  
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ ПНЕВМОНИИ  
В ТЕЧЕНИЕ ГОДА



**5**  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ  
ТЕРАПИЯ,  
ПРОВОДИМАЯ БОЛЕЕ  
2 МЕСЯЦЕВ, БЕЗ ЭФФЕКТА



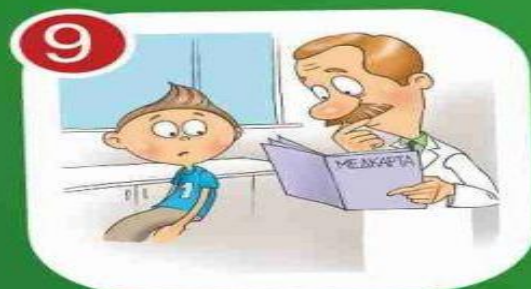
**6**  
ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ  
ПРОВЕДЕНИИ ВАКЦИНАЦИИ  
ОСЛАБЛЕННЫМИ  
ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ  
(БЦЖ, ПОЛИОМИЕЛИТ)



**7**  
НАРУШЕНИЯ  
ПЕРЕВАРИВАНИЯ В ПЕРИОД  
ГРУДНОГО ВОЗРАСТА



**8**  
РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ  
ГЛУБОКИЕ АБСЦЕССЫ  
КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ



**9**  
ДВЕ ИЛИ БОЛЕЕ  
ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЕ  
ИНФЕКЦИИ  
(МЕНИНГИТ, ОСТЕОМИЕЛИТ, СЕПТИЧЕСКИЙ  
АРТРИТ, ЭМПИЕМА ПЛЕВРЫ, СЕПСИС)



**10**  
ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ  
КАНДИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ  
КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ  
У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА



**11**  
ХРОНИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ  
ТРАНСПЛАНТАТ-ПРОТИВ-ХОЗЯИНА  
(НАПРИМЕР: НЕЯСНЫЕ ЭРИТЕМЫ  
У ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА)



**12**  
РЕЦИДИВИРУЮЩАЯ СИСТЕМНАЯ  
ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ  
АТИПИЧНЫМИ  
МИКОБАКТЕРИЯМИ  
(НЕ ТОЛЬКО ОДНОКРАТНЫЕ ШЕЙНЫЕ  
ЛИМФАДЕНИТЫ)



# НАСТОРАЖИВАЮЩИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ

Разработано НАЭПИД совместно с Благотворительным Фондом «ПОДСОЛНУХ»

НАЭПИД: [noepid.ru](http://noepid.ru), [pidrussia@gmail.com](mailto:pidrussia@gmail.com), +7 495 221 6640  
Регистр пациентов с ПИД: [naepid-reg.ru](http://naepid-reg.ru)



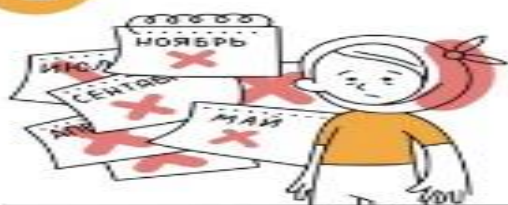
БФ «ПОДСОЛНУХ»: 8 800 500 6335  
[fondpodsolnuh.ru](http://fondpodsolnuh.ru), [propid.ru](http://propid.ru)

1



**СЕМЕЙНЫЙ АНАМНЕЗ:**  
наличие диагноза ПИД у родственников любого возраста или смерть детей от тяжелой инфекции

2



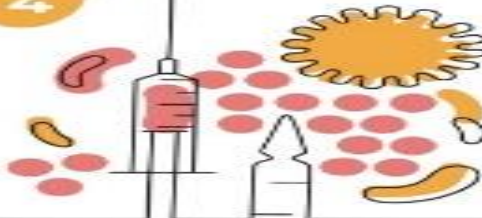
**ЧАСТЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ**

3



**ТЯЖЕЛОЕ ТЕЧЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ**

4



**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННЫЕ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ**

5



**ТЯЖЕЛЫЕ / АТИПИЧНЫЕ КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОТЕКИ**

6



**ВОСПАЛИТЕЛЬНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ КИШЕЧНИКА С РАННИМ НАЧАЛОМ И/ИЛИ ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ**

7



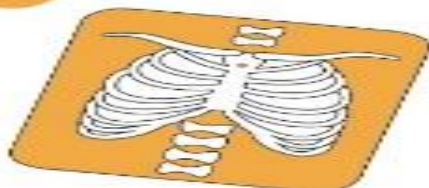
**СНИЖЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБЩЕГО АНАЛИЗА КРОВИ**

8



**ДЛИТЕЛЬНОЕ УВЕЛИЧЕНИЕ ЛИМФУЗЛОВ, ПЕЧЕНИ, СЕЛЕЗЁНКИ**

9



**ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ УМЕНЬШЕНИЕ РАЗМЕРОВ ТИМУСА, ЛИМФУЗЛОВ И МИНДАЛИН У ДЕТЕЙ**

10



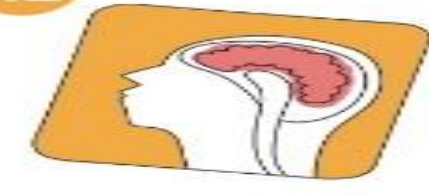
**ПОВТОРНЫЕ ЭПИЗОДЫ ЛИХОРАДКИ БЕЗ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИЙ**

11



**СОЧЕТАНИЕ НЕСКОЛЬКИХ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ, ВКЛЮЧАЯ ЭНДОКРИНОПАТИИ**

12



**ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ ЛИЦА**

# Течение ПИДС<sup>1</sup>

Большинство ПИДС проявляются повышенной склонностью к рецидивирующим, тяжело протекающим инфекциям; аутоиммунными и опухолевыми заболеваниями



**Ранняя постановка диагноза и своевременная патогенетическая терапия позволяют вылечить многих больных с ПИДС, а в других случаях обеспечить им нормальное качество жизни**

# Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

---

Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID) является одной из наиболее тяжелых форм ПИД и проявляется недостатком или отсутствием Т-лимфоцитов. В и NK-клетки могут отсутствовать или нет в зависимости от молекулярного дефекта.

**Это состояние является неотложным иммунологическим состоянием и требует быстрой диагностики и лечения**



# Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

---

**NB:** Большинство новорождённых могут казаться здоровыми при рождении и остаются таковыми в течение первых месяцев жизни.

Так продолжается до тех пор, пока врожденная неспособность вырабатывать Т- и В-лимфоциты остаётся компенсированной антителоопосредованным материнским иммунитетом.

Даже при наличии ТКИН у младенцев не сразу развиваются все симптомы

Нормальное развитие до 2-6 мес., особенно при отсутствии прививки BCG

Для диагностики ТКИН огромное значение имеют анамнестические данные

Диагноз ставится сразу, если в семье есть (был) ребенок с ТКИН

В остальных случаях – при обращении родителей в связи с начавшимися клиническими проявлениями

# Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИН, SCID)

ТКИН манифестирует тяжёлым течением вирусных и бактериальных инфекций у младенцев уже в двухмесячном возрасте

Обычно эти инфекции не похожи на инфекции, которыми болеют нормальные дети (например, частые простуды).

Инфекции у детей с ТКИН могут протекать гораздо тяжелее и даже угрожать жизни пациента; к ним относятся пневмония, менингит и инфекции крови.

**Критерии диагноза:** гипоплазия лимфоидной ткани, лимфопения, снижение Т-клеток, снижение Ig, раннее начало тяжелых инфекций, нередко - семейный анамнез

**Клиника:** упорная диарея, инфекции кожи и слизистых (бактерии, грибы), бронхиты, РСР, CMV, Herpes; VCG-инфекция (!); отставание в физ. и псих. развитии



**BCG-itis**



**AR-SCID, генерализованный ВСГ-ит**



**Failure to thrive - неспособность к жизни**



**Failure to thrive and candidiasis**





Т-лимфопения, агранулоцитоз, сепсис, грибковый дерматит и мукозит, БЦЖ-ит локальный



# Историческая справка

---

Первая предложенная стратегия включала скрининг каждого новорожденного с полным анализом крови для определения количества лимфоцитов

Впоследствии рассматривался также скрининг пуповинной крови на популяции Т-клеток методом проточной цитометрии; однако, учитывая, что такой способ отнимает много времени и требует больших финансовых затрат, были рассмотрены другие методы скрининга для выявления Т-клеточной лимфопении

# Историческая справка

---

В 2004 году SCID был признан расстройством, которое соответствовало важным критериям для включения в скрининг новорожденных (NBS) на конференции Центров по контролю и профилактике заболеваний

В 2005 году Чан и Пак опубликовали основополагающую статью, описывающую измерение кругов иссечения T-клеточных рецепторов, выделенных из пятен засохшей крови NBS, как потенциальный популяционный подход к идентификации младенцев с SCID.

В 2008 году Висконсинская программа NBS первой внедрила молекулярный скрининг для SCID с использованием оптимизированных методов выделения ДНК и ОТ-ПЦР для TRECs

В течение следующих 8 лет штаты и территории США добавили SCID в свои панели, и к концу 2018 года все программы NBS США проходили проверку на SCID

Ранняя международная работа проводилась в Японии и Швеции, а программы в Великобритании, Израиле, Испании, Нидерландах, Бразилии, Тайване, Франции, Саудовской Аравии, Канаде и Норвегии

# Неонатальный скрининг ПИДС в мире



Ученые Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с Детской городской клинической больницей № 9 (ДГКБ №9) имени Г.Н. Сперанского (Москва) разработали отечественную тест-систему для раннего выявления детей с ПИДС



## БИТ-ТЕСТ ЗНАТЬ, ЧТОБЫ СПАСАТЬ

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) представляют собой группу тяжелых, генетически детерминированных заболеваний, вызванных необратимым нарушением различных звеньев иммунитета<sup>1</sup>



КАК МИНИМУМ  
**750 000 ЧЕЛОВЕК В МИРЕ**  
СТРАДАЮТ ОТ ПИДС,  
И **90% ИЗ НИХ НЕ ЗНАЮТ**  
О СВОЕМ ДИАГНОЗЕ<sup>2</sup>

ПИДС приводит к развитию тяжелых хронических рецидивирующих инфекций, устойчивых к стандартным схемам терапии, развитию аутоиммунных проявлений и патологической лимфолиферации<sup>1, 3</sup>

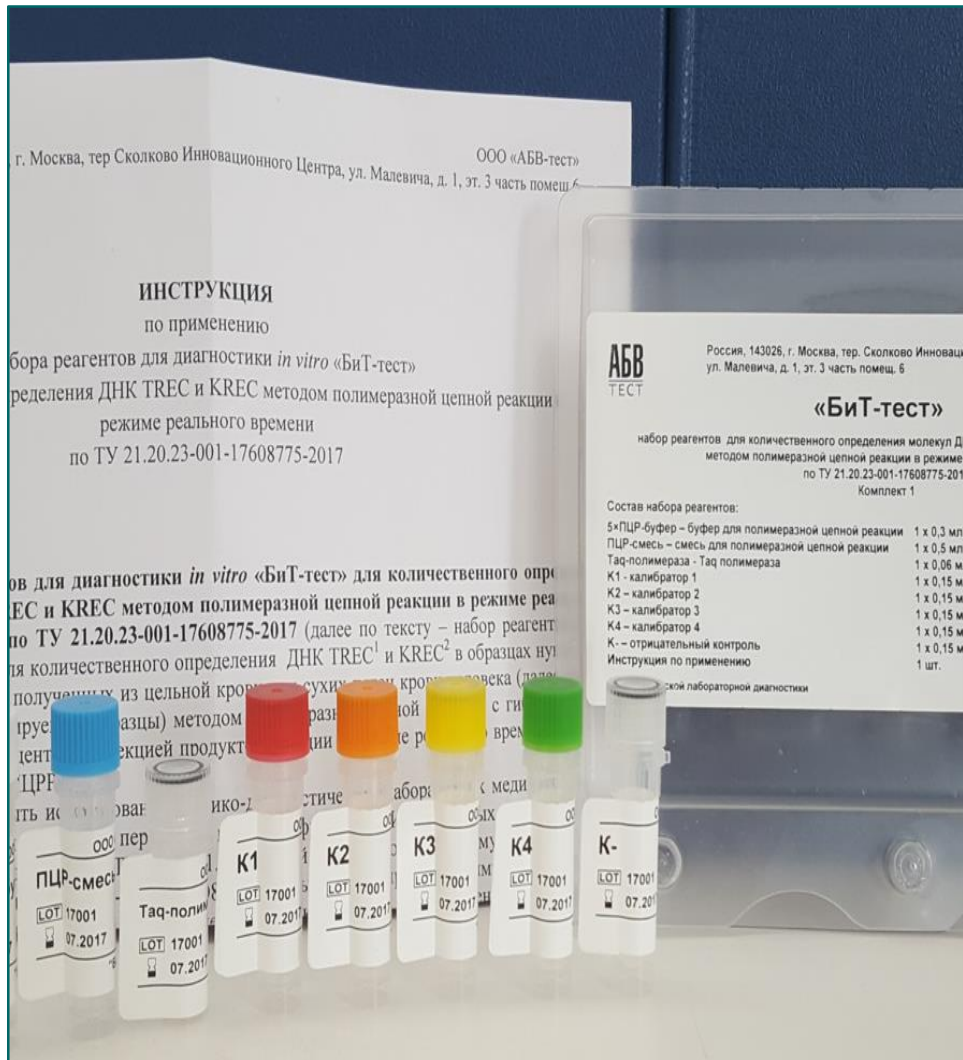
<sup>1</sup> Шарова А.Ю. Тяжелые первичные иммунодефицитные состояния: диагностика и терапия. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016; 2(1):57-58. <sup>2</sup> Альбицкий Н.А. и др. Слабые звенья иммунитета и группы повышенного риска. Журн. Вестн. об. Стоматол. 2020; № 2: 121-123. <sup>3</sup> Альбицкий Н.А. и др. Обновленный алгоритм дифференциальной диагностики первичных иммунодефицитных состояний. Эксперт России по Иммуногематологии, № 7, 7(17):30-33. Альбицкий Н.А., Гордукова М.А., Корсуновский И.И., Назин Г.И., Продвус А.В., Филипенко М.В. Клиническая и молекулярная диагностика первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения. Медицинская иммунология. 2017; 19(3):305-314.



АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская обл., Петушинский район,  
пос. Вольгинский, ул. Заводская, стр. 273  
Тел./факс: +7 (495) 988-47-94

# Количество TREC и KREC является значимым прогностическим маркером ПИДС у новорождённых



**БиТ-тест** – единственный зарегистрированный в РФ набор реагентов для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017 РУ РЗН №2018/7447 от 31.07.2018.

Для проведения теста требуется стандартно оборудованная ПЦР-лаборатория

**Методика определения уровня TREC и KREC (набор реагентов «БиТ-тест») обладает всеми необходимыми свойствами для включения в программу неонатального скрининга**

### ПАСПОРТ №

Набор реагентов для диагностики in vitro «БиТ-тест» для количественного определения ДНК TREC и KREC методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-001-17608775-2017

#### Комплект 1

Кат. №	Номер серии: 20002
ТУ 21.20.23-001-17608775-2017	Дата выпуска: 10.12.2021
Количество определений: 50	Срок годности: 06.2021
Количество наборов: 200	Дата выдачи паспорта: 10.12.2021

Условия хранения: при температуре от минус 16 до минус 25°C в течение 6 месяцев.

Условия транспортирования: при температуре от минус 16 до минус 25°C.

Упаковка, маркировка, комплектность	Соответствие требованиям ТУ 21.20.23-001-17608775-2017					соответствует
	Наименование показателя	Номер серии	Дата изготовления	Срок годности	Характеристика и нормы	
«5×ПЦР-буфер» – буфер для полимеразной цепной реакции-	20002	12.2020	09.2021	прозрачная жидкость	1 пр. (0,3 мл).	соответствует
«ПЦР-смесь» – смесь для полимеразной цепной реакции	20002	12.2020	09.2021	прозрачная жидкость светло-фиолетового цвета	1 пр. (0,5 мл)	соответствует
«Таq-полимераза» - Таq полимераза	20002	12.2020	09.2021	прозрачный бесцветный вязкий раствор.	1 пр. (0,06 мл)	соответствует
«К1» - калибратор 1	20002	12.2020	09.2021	прозрачная бесцветная жидкость	1 пр. (0,15 мл)	соответствует

**Таблица TREC/KREC в различных возрастных группах здоровых доноров**

Возраст, годы (число доноров)	TREC на 100 000 клеток	KREC на 100 000 клеток
	медиана (10-й – 90-й перцентили)	
0–1 (n = 11)	2717,36 (1212,83–12602,67)	4663,96 (2157,54–20237,37)
1–2 (n = 10)	2581,61 (974,58–7988,63)	3981,06 (2134,04 –11253,94)
2–6 (n = 53)	1662,79 (592,49–5339,33)	2078,20 (811,57–5205,42)
6–12 (n = 23)	666,19 (324,58–1775,18)	1053,10 (617,07–1887,67)
12–18 (n = 7)	452,50 (141,90–881,25)*	328,45 (180,38–464,77)*

Примечание. \* – 25-й и 75-й перцентили.

#### Референсные значения

Граничные значения копий TREC на 10 <sup>5</sup> клеток в зависимости от возраста (цельная кровь) <sup>1</sup>			
TREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	200	80	30

Граничные значения копий KREC на 10 <sup>5</sup> клеток в зависимости от возраста (цельная кровь)			
KREC	0-1 год	1-6 лет	6-18 лет
Мин	250	100	40

Граничные значения копий TREC и KREC на 10 <sup>5</sup> клеток в сухих пятнах крови (скрининг новорожденных)	
TREC	450
KREC	250

**Заключение:** серия соответствует требованиям ТУ 21.20.23-001-17608775-2017

Начальник ОБТК

Шевурда Д.В.

# Схема скрининга TREC и KREC у новорожденных с использованием мультиплексной ПЦР-РВ (БиТ-тест)



# Пример результата определения количества ТРЕС и КРЕС

Ф.И.О. пациента:

№ и/б:

Пол:

Дата рожд.: 13.11.2017 Категория: Амбулаторн.

IDp:

## Результаты исследования

Лист № | из |

Отделение: **Иммунопатология**

Дата печати: 19.01.2018 09:58 IDs: 007955 R

Тип материала: **Венозная кровь**

Дата регистрации: 15.01.2018 10:40

Дата выполнения: 19.01.2018 09:57

Место взятия: .

Откл.	Тест	Результат	Ед.измерения	Референтный интервал
	Иммунологическое исследование			
	TREC	0		
	Нормы результатов (мин -макс) по возрастам:			
	до 1 года	$1.2 \cdot 10^5$		$1.6 \cdot 10^5$
	1 - 6 лет	$1.4 \cdot 10^4$		$3.2 \cdot 10^5$
	6 - 12 лет	$7.3 \cdot 10^3$		$7.9 \cdot 10^4$
	12 - 18 лет	$2.3 \cdot 10^3$		$2.5 \cdot 10^4$
	KREC	0 коп/10 <sup>5</sup>		
	Норма результата для детей до 18 лет вне зависимости от пола $1.0 \cdot 10^3$ - $1.0 \cdot 10^5$			

Возраст ребенка: 2 месяца;  
TREC = 0 коп/10<sup>5</sup>  
KREC = 0 коп/10<sup>5</sup>  
**Заключение:**  
Т- и В-клеточная  
тяжелая комбинированная  
иммунная недостаточность  
(ТКИН)



# Скрининг TREC и KREC позволяет выявить заболевания сопровождающиеся ИД до манифестации их клинических проявлений

Низкие уровни TREC	Низкие уровни KREC
<ul style="list-style-type: none"><li>• ТКИН;</li><li>• Синдромы Ди Джорджи, Луи-Бар, Вискотта-Олдрича, Ниймегена, Нунана, Якобсена, Фринса, Ренпеннинга, Кабуки, EСС, CHARGE, CLOVES, Дефицит DOCK 8;</li><li>• Трисомия 18, 21;</li><li>• Другие цитогенетические нарушения</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Тяжелый комбинированный иммунодефицит (Т-/В-клеток)</li><li>• Х-сцепленная агаммаглобулинемия (ХLA)</li><li>• ХLA-подобные расстройства</li><li>• Материнская иммуносупрессия</li></ul>

**Своевременное выявление таких заболеваний позволяет разработать эффективную программу мониторинга и сопровождения детей из группы риска по развитию ПИДС**

# Скрининг новорожденных



На 4-5 сутки у ребенка берется кровь



**Муковисцидоз** - тяжелое наследственное заболевание, сопровождающиеся повышением вязкости секретов желез

**Фенилкетонурия** - генетическое заболевание, связанное с дефицитом или отсутствием фермента, который необходим для пищеварения фенилаланина в тирозин.

**Адреногенитальный синдром** - это заболевание вызвано из-за отсутствия одного из ферментов, отвечающее за синтез кортизола

**Галактоземия** - нарушение обмена веществ, отсутствует фермент, который преобразовывает галактозу в глюкозу.

**Врожденный гипотиреоз** - нарушение строения щитовидной железы и дефекты биосинтеза гормонов этой железы.



# Перспективы в России

---

С 2022 года в РФ скрининг новорожденных будет включать 36 нозологий:

Молекулярно-генетические методы (ПЦР)– спинально-мышечная атрофия и **первичные иммунодефициты**

ТМС- 29 заболеваний

Биохимические методы- врожденный гипотиреоз, АГС.  
Муковисцидоз, галактоземия, дефицит биотинидазы

## Готовность к проведению масштабного неонатального скрининга

- 1. Свердловская область
- 2. Нижегородская область
- 3. Челябинская область
- 4. Мурманская область
- 5. Приморский край
- 6. Московская область
- 7. г. Москва и г. Санкт-Петербург
- 8. Кемеровская область
  
- 9. Калининградская, Орловская, Кировская, Саратовская, Самарская, Ленинградская области, Камчатский край и республика Саха-Якутия.



**Проф. Продеус  
Андрей Петрович  
(Москва)**



20.08.2021

Министерство  
здравоохранения Нижегородской области

П Р И К А З

г. Нижний Новгород

О проведении пилотного проекта по неонатальному скринингу на выявление тяжелых форм первичного иммунодефицита у новорожденных методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 22 марта 2006 г. № 185 «О массовом обследовании новорожденных детей на наследственные заболевания», приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 декабря 2012 г. № 921н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология», в рамках расширения неонатального скрининга, организации массового обследования новорожденных с целью снижения младенческой смертности и инвалидизации детей по причине наследственных заболеваний

п р и к а з ы в а ю:

1. Утвердить:

1.1. Протокол проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания — тяжелый комбинированный иммунодефицит (далее — ТКИД) и T- и B-клеточные лимфопении (далее — Протокол) (приложение № 1);

1.2. памятку для родителей о первичном иммунодефиците (далее — памятка) (приложение № 2).

2. Организовать на территории Нижегородской области пилотный проект обследования недоношенных новорожденных на тяжелый

комбинированный иммунодефицит и другие врожденные лимфопении методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC (эксцизионных колец T- и B- клеточных рецепторов лимфоцитов).

3. Главным врачам ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница», ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница №1 Приокского района г.Н.Новгорода» (Гурьева Е.В.), ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №40 Автозаводского района г.Н.Новгорода» (Мануйленко О.В.), ГБУЗ НО «Дзержинский перинатальный центр» (Рыжова Н.К.) обеспечить:

3.1. проведение пилотного проекта по неонатальному скринингу на выявление тяжелых форм врожденных ошибок иммунитета (первичного иммунодефицита) у недоношенных новорожденных Нижегородской области методом количественного определения ДНК молекул TREC и KREC (маркеров T- и B-клеточного лимфопоэза) (далее — Пилотный проект);

3.2. обследование новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета, включая первичные иммунодефициты (далее ПИД).

4. И.о.главного врача ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница» (Гурьева Е.В.) обеспечить:

4.1. проведение исследований по количественному определению TREC и KREC у недоношенных новорожденных Нижегородской области в лаборатории ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница»;

4.2. передачу информации о случаях выявления новорожденных с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в медицинские организации Нижегородской области (где наблюдается и лечится ребенок) ответственным сотрудникам за неонатальный скрининг и главному внештатному генетику министерства здравоохранения Нижегородской области Аксяновой Х.Ф.

4.3. комплексное медико-генетическое консультирование детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, главными внештатными специалистами министерства здравоохранения Нижегородской

области генетиком Аксяновой Х.Ф. и аллергологом-иммунологом Тимофеевой Е.В.

4.4. организационно-методическое сопровождение деятельности медицинского персонала, принимающего участие в Пилотном проекте;

4.5. предоставление отчета о проведении неонатального скрининга на территории Нижегородской области в министерство здравоохранения, включив в него сведения о проведении исследований методом определения TREC и KREC.

4.6. оказание медицинской помощи детям с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией.

5. Главным врачам государственных бюджетных учреждений здравоохранения Нижегородской области обеспечить:

5.1. информирование родителей (законных представителей) новорожденных о проведении обследования новорожденных на наследственные и врожденные заболевания, ассоциированные с врожденными ошибками иммунитета, включая ПИД, в соответствии с памяткой;

5.2. транспортировку детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в ГБУЗ «Нижегородская детская областная клиническая больница» в срок до 48 часов от момента получения информации из лаборатории о высоком риске.

6. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на заместителя министра Карпову Г.Н.

И.о.министра

Г.В.Михайлова

## Протокол

### проведения массового обследования новорожденных детей на наследственные и врожденные заболевания — тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) и Т- и В-клеточные лимфопении

1. Настоящий Протокол регулирует вопросы организации проведения в медицинских организациях Нижегородской области массового обследования новорожденных детей на ТКИД и другие врожденные лимфопении, являющиеся наследственными и врожденными заболеваниями, в целях их раннего выявления, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, а также снижения младенческой смертности от наследственных и врожденных болезней.

2. Забор крови у новорожденных осуществляется в медицинских организациях Нижегородской области в соответствии с Рекомендациями по забору образцов крови при проведении массового обследования новорожденных детей на наследственные заболевания, (ненатальный скрининг новорожденных) утвержденными приказом Министерства здравоохранения Нижегородской области от 15 июня 2006 г. №596-В «О массовом обследовании новорожденных детей Нижегородской области на наследственные заболевания» с указанием на тест-бланке «+ПИД». Требуется взятие дополнительного (шестого) пятна крови стандартного размера для данного исследования.

3. Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей осуществляются в лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 20 дней после получения образца крови.

4. При получении первичных результатов обследования в лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» формируется группа риска новорожденных по наследственным болезням иммунитета (ТКИД и др.).

5. При получении информации из координационной группы лаборатории неонатального скрининга ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» медицинской организацией осуществляется транспортировка детей с высоким риском ТКИД и других болезней, сопровождаемых тяжелой лимфопенией, в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 48 часов от момента

получения информации.

6. Проведение молекулярно-генетических исследований при выявлении у новорожденного ребенка наследственного или врожденного заболевания может быть осуществлено на базе действующей лаборатории молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

7. Лабораторный контроль лечения детей с наследственным или врожденным первичным иммунодефицитом проводится в отделении аллерго-иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

8. Медико-генетическое консультирование семьи, имеющей ребенка с наследственным и врожденным заболеванием, осуществляется в ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

**Памятка  
для родителей о первичном иммунодефиците  
Причина болезни и откуда она может появиться у ребёнка.**

**Первичный иммунодефицит (ПИД)** — это группа наследственных болезней, которые развиваются в результате врожденных ошибок иммунитета, поврежденных (мутаций) одного или нескольких генов, отвечающих за иммунитет.

Среди множества иммунодефицитов особо выделяется тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД), развитие которого может привести к летальному исходу на первом году жизни ребенка (около 25% всех случаев ПИД). При этом новорожденный ребенок может не иметь никаких признаков, позволяющих заподозрить у него ПИД до того, как появятся симптомы болезни. Очень важно, чтобы болезнь была выявлена до появления клинических симптомов, чтобы успеть применить методы лечения и предупредить ее развитие.

**Как проявляется болезнь**

ПИД могут проявляться самыми разными болезнями — тяжелыми инфекциями, не поддающимися лечению, заболеваниями органов дыхания, пищеварения, мочеиспускания, кожи, нервной системы и др. Могут развиваться тяжелые аутоиммунные болезни, например, сахарный диабет у ребенка первого года жизни. Могут появиться быстро развивающиеся и трудно поддающиеся лечению злокачественные опухоли в раннем возрасте, осложнения медицинских манипуляций, которые связаны с нарушениями заживления раневых поверхностей. Нередко выявляются различные врожденные пороки развития.

Важным признаком ПИД является поражения нескольких систем организма одновременно и отсутствие ответа организма ребенка на лечение.

**Какое существует лечение**

Лечение всегда определяется индивидуальными проявлениями болезни и видом иммунодефицита. Проводится высокотехнологичная медицинская помощь с применением лекарственных препаратов, которые замещают дефектную функцию иммунитета пожизненно, что может полностью компенсировать здоровье ребенка. В тяжелых случаях проводится трансплантация донорских гемопоэтических стволовых клеток, которая может привести к полному

выздоровлению ребенка.

**Кто будет наблюдать ребенка**

Дальнейшее обследование детей с положительными результатами скрининга на ПИД проводит врач-аллерголог-иммунолог в отделении клинической иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

После проведения специализированного обследования определяется дальнейшая программа лечения и реабилитации ребенка в зависимости от выявленных вариантов болезни с решением вопроса дальнейшего наблюдения: по месту жительства, в отделении иммунологии или других специализированных отделениях ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», в Федеральных государственных учреждениях здравоохранения.

Пациентам также будет предложено пройти генетическую диагностику для определения мутаций, вызвавших заболевание у ребенка. Это обследование важно, как для самого малыша, так и для других членов его семьи.

**Что такое скрининг на первичный иммунодефицит**

Обследование новорожденных детей на ПИД проводится в целях раннего выявления болезни, своевременного лечения, профилактики инвалидности и развития тяжелых клинических последствий, приводящих к смерти ребенка. Скрининг позволяет выявить детей с ТКИД и другими болезнями, при которых снижено количество клеток (лимфоцитов), обеспечивающих работу иммунитета.

Для проведения исследования осуществляется забор капли крови, которая наносится на специальные тест-бланки, и направляется в лабораторию молекулярной диагностики ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» курьером в термоконтейнере при соблюдении температурного режима (+2°C - +8°C).

Лабораторные исследования образцов крови новорожденных детей проводятся в лаборатории ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» в срок до 20 дней после поступления в лабораторию образца крови.

При получении положительных результатов скрининга на первичные иммунодефициты ребенок приглашается в отделение клинической иммунологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница» для проведения дальнейших исследований и принятия решений о тактике лечения.



# Этапы формирования группы риска на ПИД

---

Скринингу подлежат все новорожденные

При обнаружении дефицита TREC и KREC в повторном анализе тест проводят в образце свежей крови

Повторному анализу в обязательном порядке подлежат все новорожденные с массой тела менее 1500 г

# Интерпретация результатов анализа количества ТРЕС и КРЕС у новорождённых

## Анамнез

на предмет приёма матерью во время беременности препаратов и проведения манипуляций, могущих повлиять на лейкопоз ребенка (приём Г-КСФ, ГКС, иммуносупрессивная терапия, лучевая терапия и т.п.)

## Определение количества ТРЕС и/или КРЕС

Если количество ТРЕС и/или КРЕС у нижней границы нормы или ниже нормы на порядок следует переделать исследование из другого образца крови

Если количество ТРЕС и/или КРЕС ниже нормы более чем на порядок


Повторный результат ниже нормы

Цельная кровь на исследование субпопуляционного состава лимфоцитов методом **проточной цитометрии**

# Далее

---

## Должны проводиться:

- 1) оценка количества CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов,
  - 2) CD56+ NK-лимфоцитов,
  - 3) CD19+ В-лимфоцитов и
  - 4) CD45RA и CD45RO для определения количества наивных Тлимфоцитов;
  - 5) тесты на химеризм для исключения синдрома приживления материнских лимфоцитов,
  - 6) функциональная оценка Т-лимфоцитов с помощью тестов с митогенами (ФГА),
  - 7) определение уровней сывороточных IgG, IgA, IgM для оценки функции В-лимфоцитов
- 

# Стратегии использования количественной оценки TREC и KREC

TREC / KREC

Цельная кровь

Сухие пятна крови

Дифференциальная диагностика лимфопении

ИДС: ТКИН, ОВИН, агаммаглобулинемия, синдром Ди Джорджи, атаксия телеангиэктазия (синдром Луи-Бар), синдром Ниймеген

Оценка восстановления иммунной системы после проведения ТГСК

Оценка реактивных состояний организма при угрозе жизни пациента (сепсис, менингит)

Скрининг новорожденных

# За рубежом

---

Согласно рекомендациям Общества Клинических Иммунологов, генетическое тестирование является обязательным

## Изменения TREC и KREC при разных вариантах ПИД

Вариант ПИД	Дефектный ген	TREC	KREC
Тяжелый комбинированный иммунодефицит	<i>ADA, CD3G, IL2RA, LIG4, PNP, RAG1, RAG2, RMRP, ZAP70</i>	↓	
	<i>AK2, CD8A</i>	↓	↓
	<i>IL2RG, JAK3, IL7RA</i>	↓	↑
	<i>CD40LG</i>	↑	↑
	<i>FOXP3, IL-10RA</i>	↑	
Синдром Ди-Джорджи	<i>22q11.2 deletion</i>	↓	
Синдром Неймиген	<i>NBN</i>	↑	↓
X-сцепленная агаммаглобулинемия	<i>BTK</i>	↑	↓
Синдром Вискотт-Олдрич	<i>WAS</i>	↓	↓
ОВИН (взрослые)		↓	↓
ОВИН (дети)		↑	↑
IgA-дефицит		↑	↑

# **БиТ-тест – количественное определение Трес, Крес**

**ГБУЗ «Нижегородская областная детская  
больница» МЗ НО**

Н. Новгород, Ванеева 211. тел: (831) 4176753, 4671260



**ФГБУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, Институт педиатрии**

Н. Новгород, Семашко 22. тел: (831) 4221385, 4366045



# Мальчик 2 г 2 мес (Нижний Новгород)

---

От 3 беременности (2 попытки ЭКО), 2 срочных родов.

Первый ребенок умер в 2г 8 мес – молниеносное течение менингита, до этого повторные лихорадки

У прабабушки мальчик умер в возрасте 10 лет от пневмонии

С 11 мес после ОКИ (стационарное лечение), частые ОРЗ

1г 1 мес- левосторонняя пневмония

Далее- 3 гнойных отита, ежемесячно экссудативные отиты, каждый раз антибиотики

1г 6 мес- инфекционный мононуклеоз, гнойный отит, инфильтрат перианальной области

2г 1 мес- герпетическая инфекция 6 типа



# Мальчик 2 г 2 мес

---

IgA – 0,16 г/л -0,014 г/л

IgM- 0,22 г/л – 0,27 г/л

IgG- 2,5 г/л -3,8 г/л-2 г/л

В-лимфоциты- 10% (норма 21-26%)

## ПЦР в сухом пятне крови

TREC- 1605

CREC- 122\*10<sup>5</sup>

## ПЦР цельной крови

TREC- 877

CREC- 66\*10<sup>5</sup>

Ген ВТК (ex 2-19)

Версия генома- GRCh38.p5

Версия транскрипта- ENST00000308731

Результат: обнаружена делеция 13 экзона в гемизиготом состоянии

**Диагноз: Первичный иммунодефицит:  
агаммаглобулинемия с дефицитом В-  
клеток, X-сцепленный вариант**

---

**Спасибо за внимание!**